FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

N° 115

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PRÉSENTÉE PAR

Nicolas-Théadore KORESSIOS

Né à l'île de Chios, le 21 Mars 1898

Sérothérapie Hémolytique de la Sclérose en plaques

Travail du Service de M. le Professeur-Agrégé LAIGNEL-LAVASTINE
(Hôpital de la Pitié)

Recherches exécutées dans le Laboratoire de M. le Professeur PETTIT
(Institut Pasteur de Paris)

Président : M. Marcel LABBÉ, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE M. LAC
EDITEUR
26, Rue Monsieur-le-Prince. 26, PARIS (VI^e^ Arr.)

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930 **THÈSE** N°

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PRÉSENTÉE PAR

Nicolas-Théadore KORESSIOS

Né à l'île de Chios, le 21 Mars 1898

Sérothérapie Hémolytique de la Sclérose en plaques

Travail du Service de M. le Professeur-Agrégé LAIGNEL-LAVASTINE
(Hôpital de la Pitié)

Recherches exécutées dans le Laboratoire de M. le Professeur PETTIT
(Institut Pasteur de Paris)

Président : M. Marcel LABBÉ, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE M. LAC
EDITEUR
26, Rue Monsieur-le-Prince. 26, PARIS (VI^e^ Arr.)

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. ROGER
I. — Professeurs	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	MARCEL LABBE
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Hydrologie et thérapeutique et climatologie	M. VILLARET
Thérapeutique	LŒPER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY
Clinique médicale	CARNOT, BEZANÇON, ACHARD, N.
Hygiène et clinique de la premiere enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale	DELBET, HARTMANN, LEJARS, GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE, BRINDEAU, JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Professeur sans chaire	BRANCA

II.— Agrégés en exercice

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	CHABROL	Pathologie médicale.
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.	CHIRAY	Pathologie médicale
AUBERTIN	Pathologie médicale.	CLERC	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.	DEBRE	Hygiène.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	DOGNON	Physique.
BINET	Physiologie.	DONZELOT	Pathologie médicale.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.	DUVOIR	Médecine légale.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.	ÉCALLE	Obstétrique.
BRULÉ	Pathologie médicale.	FIESSINGER	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	GARNIER	Pathologie expérimentale.
		GATELLIER	Pathologie chirurgicale.

MM.	
GIROUD.....	Histologie
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBE Henri .	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie
LEROUX.....	Anatomie pathologique
LEVY-SOLAL..	Obstétrique .
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
MERCIER (F)..	Pharmacologie.
METZGER.....	Obstétrique.

MM.	
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale
MOURE.....	Pathologie chirurgicale
MULON.....	Histologie.
OBERLING....	Anatomie pathologique
OLIVIER.....	Anatomie.
PHILIBERT....	Bactériologie.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
RICHET, Fils..	Physiologie.
SEZARY.....	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur).....	Pathologie médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VELTER.....	Ophtalmologie.
VERNE.....	Histologie.

III.— Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
BUSQUET.....	Pharmacologie.
GUENIOT.....	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

MM.	
ALGLAVE.....	Clinique chirurgicale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER....	Clinique obstétricale.

MM.	
LERI.....	Clinique médicale.
MOCQUOT.. ..	Clinique chirurgicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ....	Clinique chirurgicale.

V.— Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
WEILL-HALLE.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur Marcel LABBE

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

A MA FEMME

A MA SŒUR

Dont l'affection m'a soutenu au cours de mes études et de mes recherches.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur-Agrégé

LAIGNEL-LAVASTINE

En témoignage de profond attachement.

A Monsieur le Professeur PETTIT

Qui fut pour nous un guide éclairé dans nos recherches.

A mon Ami G. J. STEFANOPOULO

Mon Camarade à l'Institut Pasteur.

A Monsieur le Professeur Marcel LABBE

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

A MA FEMME

A MA SŒUR

Dont l'affection m'a soutenu au cours de mes études et de mes recherches.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur-Agrégé

LAIGNEL-LAVASTINE

En témoignage de profond attachement.

AVANT-PROPOS

Cet avant-propos servira en même temps de dédicace. Ma reconnaissance va entièrement à la France où j'ai été accueilli avec la plus grande bienveillance aussi bien dans tous les laboratoires où je me suis présenté que dans toutes les cliniques. J'ai pu constater chez les différents maîtres avec qui j'ai collaboré plus ou moins d'enthousiasme pour des méthodes thérapeutiques nouvelles ; nulle part, je ne me suis heurté à des étroitesses de conceptions et, en tout cas, la courtoisie la plus parfaite a toujours régné dans mes relations avec des maîtres illustres.

L'histoire des recherches thérapeutiques auxquelles je me suis livré est instructive à plus d'un titre. Je n'envisagerai pas ici l'efficacité ou non des thérapeutiques envisagées. Il s'agit encore d'essais expérimentaux dont seul, le temps, pourra confirmer la valeur. Voici un bon nombre d'années que la thérapeutique, si fertile à combattre tant d'affections, s'est jugée impuissante ou presque à combattre certaines affections organiques du système nerveux. Wagner-Jauregg a ouvert la

voie aux chercheurs par sa géniale découverte de l'impaludation. Quelle œuvre attachante que celle qui, faisant fi des données traditionnelles qui consistent à n'envisager une thérapeutique qu'à condition de connaître l'agent causal d'une affection, se contente de chercher par mille tâtonnements s'il n'existe pas un remède capable d'améliorer le sort de tant de malades organiques du système nerveux ?.

On considérait, au début de notre expérimentation sur la thérapeutique de la sclérose en plaques, que nous mettions la charrue avant les bœufs. N'était-ce, en effet, pas présomptueux, de partir à la recherche d'un moyen thérapeutique avant d'avoir trouvé l'agent causal de cette maladie ? Nous avons, au début de nos recherches à l'Institut Pasteur, essayé de vérifier les données microbiologiques qui nous avaient été transmises par les savants qui s'étaient attaqués au problème étiologique de la sclérose en plaques ? Mais là où des expérimentateurs et des savants tels que Bullock, Kuhn et Steiner, Noguchi, Marinesco, Pettit, etc., avaient échoué, était-il logique que nous réussissions ? C'est pourquoi nous nous sommes attaqués à la seule question thérapeutique et à cet effet, nous nous sommes adressés, il y a quatre ans environ, à nos maîtres Laignel-Lavastine et Pettit, de l'Institut Pasteur. Nous apportions pour notre part, dans cette collaboration, une idée : qu'il faut dans toute expérimentation thérapeutique réaliser l'union du laboratoire et de la salle d'hôpital ? Bien des méthodes excellentes ont été délaissées parce que l'expérimentateur, l'homme du laboratoire, ne pouvait suivre au chevet des

malades les différentes phases de la réaction qu'il escomptait obtenir à l'aide du moyen thérapeutique qu'il préconisait. Par contre, être traditionnaliste en matière de thérapeutique est préjuger de l'efficacité d'une méthode sans tenir compte des résultats observés chez le malade. Ceci fait que nombre de vaccins et sérums réputés spécifiques par le simple fait qu'ils sont préparés avec le microbe qui est l'agent causal d'une affection, répondent assez mal aux espoirs qu'ils avaient suscité.

Le Professeur Pettit qui m'a, pendant quatre ans accueilli dans son laboratoire avait eu l'idée d'employer pour la préparation d'un sérum destiné à combattre des maladies causées par un virus inconnu, les globules sanguins et le liquide céphalo-rachidien de malades atteints de maladies à virus neurotropes. Pensant qu'il pouvait exister un micro-organisme dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien de malades atteints de sclérose en plaques, il avait conseillé à Laignel-Lavastine et à moi-même de nous servir comme antigènes de sang et de liquide céphalo-rachidien. C'était une technique analogue qu'il avait employée dans la préparation d'un sérum contre la spirochétose ictéro-hémorragique et la poliomyélite alors qu'il ne pouvait encore cultiver le Spirocheta Icterohemorrhagiae ou l'agent causal de la poliomyélite. Ne pouvant employer ces agents en culture pure, il se servait du foie de cobaye mort de spirochétose et de la moëlle de singe mort de poliomyélite. Une objection surgissait : tandis que dans les deux affections précitées, on arrive à inoculer la maladie en employant le foie ou la moëlle d'animaux morts de spirochétose

ictéro-hémorragique ou de poliomyélite, nous n'étions jamais arrivés à inoculer la sclérose en plaques à des animaux de laboratoire en partant du liquide céphalo-rachidien, bien moins des globules sanguins de malades atteints de sclérose en plaques. Monsieur PETTIT n'était arrivé à aucun résultat positif au moment où il nous indiquait sa nouvelle méthode. Dans le cas d'une malade à qui il avait injecté la quantité importante de cinquante centimètres cubes de sérum ainsi préparé, il avait obtenu la guérison. De l'avis du Professeur SICARD, il ne s'était agi, en l'occurence, que d'un choc. Nous verrons, par la suite qu'il ne s'est agi là que d'une coïncidence, car il est établi aujourd'hui qu'une dose de vingt centimètres cubes de sérum hémolytique provoque à coup sûr la mort du malade, de la façon du moins dont nous le préparons. Il n'en est pas moins vrai que nous sommes redevables au Professeur PETTIT de l'idée qui nous a mis avec M. LAIGNEL-LAVASTINE sur la découverte du sérum hémolytique.

Nous n'entrerons pas ici dans les détails techniques de la préparation de ce sérum. Nous nous bornerons à discuter son mode d'action.

1° *DU POINT DE VUE CLINIQUE* ;

2° *DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE*. — Dans ce chapitre, nous nous efforcerons de différencier le mode d'action des sérums hémolytiques des autres chocs :

a) sériques ou protéiniques ;

b) pyrétiques.

Dans une deuxième partie, nous donnerons une courte

statistique des cas traités et qui nous donnent à ce jour l'espoir presque absolu, d'avoir réussi à guérir la sclérose en plaques dans les cas récents et les formes légères de cette affection à évolution plus longue ; à améliorer et à arrêter les progrès de cette affection dans les cas plus anciens. Les cas très anciens présentant une abolition complète des mouvements volontaires sont rebelles à notre thérapeutique.

PREMIÈRE PARTIE

Mode d'action des sérums hémolytiques

1° *DU POINT DE VUE CLINIQUE :*

a) Une dose légère de sérum hémolytique (un à deux centimètres cubes) provoque chez 100 % des malades atteints de sclérose en plaques, les phénomènes suivants :

Réactions générales. — *Thermiques.* — La température est variable suivant les malades envisagés. Chez les uns, elle ne dépasse pas 38°5 centigrades ; chez d'autres elle atteint 39° c., rarement elle dépasse ce chiffre. Elle met de deux à quatre jours à disparaître complètement. Jamais, on ne remarque le crochet aigu provoqué par les injections sous-cutanées ou intra-veineuses de vaccins ou de substances protéiniques.

Etat général. — Nous pouvons considérer les impressions subjectives éprouvées par les malades et le syndrome objectif qu'ils présentent. Subjectivement, les malades ressentent une lassitude extrême, en même temps qu'ils éprouvent des sensations de tiraillement au niveau de leurs membres atteints. Ils expriment

communément cette sensation en disant que le sérum les « travaille ».

Objectivement, les malades ressentent des troubles variables consistant en céphalées intenses. nausées, souvent même vomissements. Ils sont pâles, anémiés. Cet état dure rarement plus de deux jours, après quoi tout rentre dans l'ordre.

Locales. — Mettant à part les phénomènes d'urticaire rarement observés eu égard à la petite qantité de sérum injectée, nous pouvons constater les phénomènes suivants : dans presque la totalité des cas, l'on observe de la rougeur locale. Le lieu de l'injection est le siège d'une inflammation circonscrite sous forme d'une plaque rouge douloureuse, de petite dimension, ou même pouvant diffuser et occuper toute la cuisse. Plus rarement, la cuisse devient le siège d'un œdème qui a tendance à s'étendre et à envahir l'aine, le genou et même la jambe. Souvent, l'endroit où a été faite l'injection devient le siège d'une induration non érythémateuse et très douloureuse. Tous ces phénomènes tendent à disparaître très rapidement, spontanément ou sous l'influence de compresses chaudes.

Focales. — Les malades ressentent une sensation de pesanteur dans leurs membres inférieurs, plus accentuée au niveau du membre le plus atteint. Ils comparent cette sensation à celle qu'ils éprouveraient s'ils avaient des « membres de plomb ». Cette sensation est indépendante de tout phénomène d'asthénie lié aux réactions générales thermiques plutôt sévères qu'ils présentent. Elle dure en général un à deux jours ; après

quoi elle disparaît complètement. Comme autres réactions focales, nous pourrions citer le réveil de troubles subjectifs divers de la sensibilité, tels que sensations d'engourdissement et fourmillements dans les membres.

Voici une dizaine d'exemples qui illustreront ces divers modes de réaction. Nous pourrions en citer bien d'autres ; jamais, en effet, sur quelques cinquante malades traités, ces réactions n'ont fait défaut.

OBSERVATION I

Monsieur B..., 26 ans, atteint de sclérose en plaques, ayant débuté en 1927. Syndrome surtout cérébelleux. Diplopie. Pas de signe de Babinski. Nystagmus provoqué. Réflexes abdominaux abolis. Consécutivement à l'injection de 5 cc. de sérum hémolytique, nous observons dès le lendemain les phénomènes suivants :

Fièvre à 38°5 qui met trois jours à disparaître.

Sensation de pesanteur au niveau des membres inférieurs qu'il est incapable de soulever de son lit. Ce phénomène ne dure qu'un seul jour.

Rétention vésicale passagère ayant duré un jour.

Réaction myélitique. — Diminution nette de la vivacité des réflexes patellaires.

OBSERVATION II

Madame B..., atteinte de sclérose en plaques, ayant débuté en 1918. Du point de vue fonctionnel, cette malade présente une abolition complète des mouvements volontaires sans troubles sphinctériens importants. Consécutivement à l'injection d'une quantité minime de sérum (1/2 cc.), la malade présente, le lendemain même de l'injection, les phénomènes suivants :

Fièvre ne dépassant pas 38°5. Sentiment de lassitude générale.

Sensation de pesanteur dans les jambes qu'elle est absolument incapable de soulever de son lit.

Aux injections suivantes de sérum, ces phénomènes ont été moins accentués.

Au bout d'une série d'injections, cette malade se trouvait améliorée au point de pouvoir descendre un escalier seule, lorsque, à l'occasion d'une injection un peu plus forte (2 cc.), cette malade présente une *réaction myélitique* plus intense, consistant en une diminution extrême de la vivacité des réflexes, en même temps que les progrès enregistrés disparaissaient le jour même.

Cette réaction rétrocédait du reste une semaine plus tard.

OBSERVATION III

Monsieur U... Robert, atteint depuis 1918 d'un syndrome de sclérose en plaques à forme spastique très accusée. Consécutivement à l'injection de 2 cc. de sérum, il présente le lendemain même les phénomènes suivants :

Phenomènes généraux consistant en fatigue et température ne dépassant pas 39°. Rougeur locale.

Troubles vésicaux consistant en une accentuation de la dysurie qu'il présentait avant le traitement. Les jours de réaction, il urine beaucoup plus souvent et avec plus de difficulté.

Réaction myélitique. — Diminution de la spasticité, de la vivacité des réflexes.

OBSERVATION 4

Monsieur S... Alphonse, atteint de sclérose en plaques remontant à l'année 1927. Syndrome spastique et cérébelleux très accentués. Double signe de Babinski. Réflexes abdominaux abolis. Consécutivement à l'injection de 3 cc. de sérum, il présente les phénomènes suivants :

Réaction générale : fatigue et fièvre ne dépassant pas 39° qui mettent deux jours à disparaître.

Réaction myélitique. — Diminution de l'hypermétrie aux membres inférieurs ; disparition du double signe de Babinski. Réapparition des réflexes abdominaux.

OBSERVATION V

Monsieur D..., atteint de sclérose en plaques remontant à l'année 1924. Syndrome spastique et cérébelleux accusés avec double signe de Babinski, absence de réflexes abdominaux, etc. Consécutivement à l'injection de 2 cc. de sérum, le malade présente : phénomènes généraux habituels, phénomènes locaux consistant en rougeur locale et léger œdème qui met plusieurs jours à se résorber.

Réaction myélitique. — Diminution nette de la spasticité et de l'hyperréflectivité. Réapparition des réflexes abdominaux. Disparition momentanée du clonus.

OBSERVATION VI

Monsieur V..., atteint de sclérose en plaques qui remonte à l'année 1920, à forme de paraplégie spasmodique très accusée. Les signes organiques sont au complet. Consécutivement à l'injection de 1 cc. de sérum, il présente les phénomènes suivants :

Réactions locale et générale légères.

Réaction myélitique. — Augmentation passagère de la spasticité. Ebauche de rétention vésicale. Nous cessons le traitement.

OBSERVATION VII

Monsieur C..., atteint de sclérose en plaques qui remonte à l'année 1919. Syndrome spastique et cérébelleux accusés. Double signe de Babinski. Absence de réflexes abdominaux.

Consécutivement à l'injection de 3cc. de sérum, nous voyons apparaître les phénomènes suivants :

Phénomènes généraux et locaux très intenses.

Réaction myélitique. — Augmentation passagère du nombre des mictions.

OBSERVATION VIII

Madame K..., atteinte de sclérose en plaques depuis 1923 Paraplégie complète. Consécutivement à l'injection d'une quantité minime de sérum (1 cc.), nous voyons apparaître :

Phénomènes généraux intenses consistant en fièvre dépassant 39° mettant environ trois jours à disparaître. Urticaire généralisé. Fatigue et lassitude générales.

Réaction myélitique. — Diminution de la vivacité des réflexes passagère.

OBSERVATION IX

Madame J..., atteinte de sclérose en plaques depuis 1915. Paraplégie complète. Double signe de Babinski avec zone réflexogène s'étendant à la moitié du tibia. Consécutivement à l'injection de 2 cc. de sérum, nous observons :

Des phénomènes généraux intenses consistant en fièvre s'élevant au-dessus de 39° et mettant trois jours à disparaître. Douleur et gonflement local très accusés.

Réaction myélitique. — Diminution du clonus des deux pieds qui, au lieu d'être inépuisable, comme il était au début du traitement, s'épuise en une dizaine d'oscillations aussi bien à droite qu'à gauche. Zone réflexogène du signe de Babinski diminuée. On n'obtient plus ce signe que par excitation de la face plantaire du pied.

OBSERVATION X

Monsieur B..., atteint de sclérose en plaques remontant à 1924. Syndrome spastique et cérébelleux très accusés.

Consécutivement à l'injection d'une très petite quantité de sérum (1 cc.), il présente des phénomènes généraux très accusés consistant en fièvre jusqu'à 40° qui met plus de quatre jours à disparaître. Fatigue et asthénie générales.

OBSERVATION XI

Madame C..., atteinte de sclérose en plaques remontant à 1917. Paraplégie presque complète. Clonus inépuisable. Double signe de Babinski avec zone réflexogène s'étendant jusqu'au milieu du tibia. Consécutivement à l'injection de 1 cc. de sérum, elle présente des phénomènes généraux très accusés analogues à ceux déjà décrits.

Réaction myélitique. — Le clonus de l'un et l'autre pieds s'épuise en une dizaine de mouvements. La zone réflexogène du signe de Babinski est diminuée.

Nous avons vu plus haut comment, à la suite de l'injection d'une petite quantité de sérum à des malades atteints de sclérose en plaques, ceux-ci présentent des réactions locales, générales, focales et myélitiques. Il est utile d'insister ici sur l'extrême variabilité de ces réactions. La seule réaction vraiment constante est la réaction focale. La réaction myélitique qui consiste dans les variations des signes organiques tels que l'hyperréflectivité, le clonus, la spasticité, le signe de Babinski, le nystagmus, les réflexes abdominaux est inconstante et varie suivant les malades ; c'est pourquoi nous avons réservé la discussion de cette réaction pour la fin de ce chapitre.

1° Dans la presque totalité des cas, nous constatons la dite réaction myélitique. Il est très rare que n'importe quel malade ne présente pas une modification légère

dans ses réflexes ou seulement dans la zone réflexogène de son signe de Babinski.

2° Cette réaction est variable suivant les malades envisagés. L'un présentera de la diminution de vivacité dans ses réflexes patellaires uniquement ; l'autre verra disparaître son signe de Babinski ; un autre verra diminuer le clonus du pied ou de la rotule ; un dernier verra réapparaître ses réflexes abdominaux.

3° Cette réaction est parfois définitive ; elle est parfois passagère. C'est ainsi qu'un de nos malades, dès la deuxième injection de sérum a vu disparaître son double signe de Babinski qui n'a jamais réapparu. Cela coïncidait avec un arrêt dans l'évolution de la maladie (observation n° 4). Dans la plupart des cas, cependant, ces modifications des réflexes sont excessivement capricieuses. Il arrive qu'un clonus de la rotule, par exemple, disparaisse pendant un jour à deux pour réapparaître le surlendemain.

4° Elle n'est indicatrice d'une modification importante ou d'un processus de rétrocession des lésions de la moëlle, qu'autant que la disparition des divers signes organiques est *définitive*, surtout dans le cas de maladies évolutives au début.

Il y a, en celà, une concordance parfaite entre l'amélioration fonctionnelle et la disparition des signes d'atteinte organique du système nerveux. Chez tous les malades qui sont actuellement guéris du point de vue fonctionnel, les signes d'atteinte organique tels que l'hyperréflectivité, le clonus, le signe de Babinski ; le nystagmus, etc., ont aussi disparu. Chez les malades

améliorés seulement, ces mêmes signes persistent. Nous considérons actuellement qu'un critère de la guérison définitive d'une malade est, en plus de la guérison fonctionnelle, une disparition de ces signes et leur non-réapparition pendant une période de *huit mois*. En effet, tous les malades qui ont rempli ces conditions, sont actuellement guéris depuis quatre, trois et deux ans, c'est-à-dire jusqu'à ce jour.

b) Une dose forte de sérum hémolytique (cinq centimètres cubes) provoque chez certains malades, en sus des réactions générales, locales et thermiques citées plus haut, des réactions focales dont l'étude et très intéressante, car elle nous éclaire sur le mode d'action des sérums hémolytiques : il s'agit des réactions de l'appareil urinaire ou *phénomènes urinaires d'ordre focal*. Il faut distinguer, pour mieux expliquer ce phénomène, les catégories de malades auxquels on s'adresse :

1° *Chez les malades sans aucuns troubles sphinctériens*, de même que chez les gens bien portants, l'injection d'une dose de 5^{cm3} de sérum ne produit aucune réaction de l'appareil urinaire.

2° *Chez les malades présentant de légers troubles sphinctériens*. — Ces troubles sphinctériens varient dans le sens de la rétention avec dysurie, envies fréquentes d'uriner et impossibilité de la miction, ou dans le sens de l'incontinence, consistant en l'impossibilité de retenir ses urines, et mictions répétées.

Au début de la maladie, nous constatons plus fréquemment les phénomènes dysuriques ; à la fin de la

maladie, les phénomènes d'incontinence partielle. Le nombre des mictions varie suivant les malades. On peut considérer que les malades qui urinent de huit à dix fois dans la journée, et deux ou trois fois la nuit ont déjà des troubles très prononcés. Chez les malades de cette catégorie, l'injection d'une quantité forte de sérum est capable de provoquer la *rétention ou l'incontinence vésicales d'origine médullaire temporaires et légères*, (quelques jours).

3° *Chez les malades présentant des troubles sphinctériens graves*, tels que de la rétention ou de l'incontinence subtotales, l'injection d'une quantité de 5cm³ environ de sérum, provoque de la *rétention ou de l'incontinence vésicales d'origine médullaire temporaires et sérieuses* (dix à vingt jours), nécessitant le sondage ou la sonde à demeure.

Voici quelques observations qui illustreront ce deuxième ordre de faits. Nous dirons tout de suite que nous ne traitons plus actuellement les malades présentant des troubles sphinctériens accusés, en raison même de la gravité des réactions que la thérapeutique peut provoquer. Il s'agit, du reste, dans ces cas, de malades arrivés à des stades avancés de leur maladie et chez qui, notre thérapeutique est absolument inefficace.

OBSERVATION I

Mademoiselle F..., dont la maladie a débuté en 1924. Syndrome de sclérose en plaques à type surtout cérébelleux. Consécutivement à l'injection de 3 cc. de sérum hémolytique, elle présente la réaction myélitique suivante : disparition tem-

poraire du clonus et diminution très nette de la spasticité des membres inférieurs. Nous pratiquons, une semaine plus tard, une deuxième injection de 5 cc. de sérum. Le jour même, la malade présente un début de rétention vésicale. Elle reste environ *vingt heures* sans uriner.

OBSERVATION II

Mademoiselle T... Eliane. Sa maladie remonte à l'année 1924. Syndrome spastique et cérébelleux. Troubles sphinctériens consistant en mictions impérieuses. Elle urine jusqu'à huit fois le jour et doit se lever une à deux fois la nuit. Consécutivement à l'injection sous-cutanée de 5 cc. de sérum, elle présente à côté de phénomènes généraux intenses, température à 39°5, etc., une exagération momentanée du nombre de ses mictions. Pendant deux jours, elle urine *treize à quatorze fois* par jour et elle est obligée de se lever *trois fois la nuit.*

OBSERVATION III

Monsieur C... Sclérose en plaques remontant à l'année 1922. Syndrome de paraplégie spasmodique très accusé. Troubles sphinctériens accusés consistant en mictions fréquentes (sept à huit fois le jour, une ou deux fois la nuit). Dysurie : il met plusieurs secondes avant d'arriver à satisfaire son besoin d'uriner. De même, lorsqu'il arrive à uriner, il est obligé de pousser afin de vider sa vessie. L'existence de ces troubles fait que nous commençons à le traiter par de très petites doses (un demi-centimètre cube). Il n'a, du reste, jamais pu supporter davantage. A chaque injection, il présente, dès le lendemain, une recrudescence de ses troubles sphinctériens, urinant jusqu'à *douze fois* le jour et *deux fois* la nuit. Ces phénomènes disparaissent vers les troisième ou quatrième jours après l'injection ; leur disparition coïncide avec la disparition des phénomènes généraux et de la température.

OBSERVATION IV

Madame B... Début de la maladie en 1903. Actuellement, paraplégie spasmodique à prédominance droite. Troubles sphinctériens légers consistant en envies fréquentes d'uriner, dysurie, etc. Elle urine six à sept fois le jour et une à deux fois la nuit. A chaque injection de sérum, ces troubles s'accentuent, les envies deviennent plus fréquentes le jour ; elle est obligée de se lever quatre à cinq fois la nuit. Ces troubles ne durent que deux jours au plus.

OBSERVATION V

Monsieur U... Robert. Observation déjà citée plus haut. Troubles sphinctériens consistant en mictions impérieuses ; impossibilité d'uriner de suite lorsqu'il en a envie. Il met plusieurs minutes avant d'y arriver. Consécutivement à chaque nouvelle injection de sérum, il urine jusqu'à *treize fois par jour.*

OSBERVATION VI

Monsieur B... Sclérose en plaques remontant à l'année 1918. Paraplégie spasmodique complète. Monsieur B... était un des premiers malades que nous ayons traités. Nous n'avions pas, en ce moment, l'attention attirée par les légers troubles sphinctériens dont il ne se plaignait lui-même, du reste, pas. Chez lui, l'injection d'une dose relativement forte de sérum (5 cc.) provoque :

1° une réaction myélitique des plus marquées, consistant en la disparition complète de la spasticité et du clonus ; la diminution des œdèmes et des troubles trophiques qu'il présentait avant le traitement ;

2° une *rétention vésicale complète.* Il urine par regorgement. Cette rétention d'origine incontestablement médullaire

dure une vingtaine de jours, après quoi tout rentre dans l'ordre.

OBSERVATION VII

Madame G... Sclérose en plaques ayant débuté en 1926, à forme spastique et cérébelleuse. Cette fois encore, il s'agissait d'une des premières malades traitées. Nous étions ignorants encore et de la posologie et des contre-indications éventuelles de cette thérapeutique. Nous injectons donc à cette femme 10 cc. de sérum. Le lendemain même elle présente une rétention vésicale complète qui rétrocède en une vingtaine de jours.

Il s'agit, dans les faits que nous rapportons plus haut, de réactions myélitiques incontestables. Nous savons actuellement qu'il n'est pas un seul malade présentant, au début de cette thérapeutique des troubles sphinctériens même minimes, qui ne les voit pas s'exagérer *momentanément* au cours du traitement. D'autre part, l'expérience nous apprend que ces réactions ne sont pas à rechercher, c'est pourquoi nous posons comme contre-indication de la thérapeutique hémolytique les cas de sclérose en plaques, présentant des troubles sphinctériens accusés. Pour quelle raison ? C'est que les troubles sphinctériens comme nous le verrons plus bas, sont les prémices de troubles beaucoup plus graves. Les deux cas de myélite survenus à la suite d'une dose trop forte de sérum à des malades présentant des troubles sphinctériens déjà très accusés, rétention ou incontinence complètes, nous ont démontré que de tels malades non seulement ne sauraient bénéficier de la théra-

peutique hémolytique mais qu'au contraire la moindre irritation focale est capable d'entraîner des poussées aiguës de myélite. Nous nous abstenons donc de traiter de pareils malades et nous pouvons affirmer que depuis trois ans nous n'avons eu aucun accident à déplorer.

c) Une dose exagérée de sérum hémolytique. — Ce que nous avons dit plus haut sert à expliquer comment, au début de notre expérimentation, ignorants du mode d'action de ces sérums, tentés à attribuer à une action plus générale et nullement focale, la nature des symptômes que nous observions nous ne nous sommes pas méfiés assez et avons pu croire qu'en forçant les doses nous pourrions obtenir chez certains malades des résultats plus rapides et plus beaux. Nous avons depuis fortement modifié cette façon de penser. Actuellement, nous savons que les malades atteints depuis très longtemps de sclérose en plaques, ne tirent aucun bénéfice de la thérapeutique hémolytique sauf de très rares exceptions. Les malades moins avancés, voient un certain nombre de leurs troubles disparaître ; en même temps, leur maladie semble s'arrêter d'évoluer. C'est ce que nous avons pu constater chez une dizaine de sujets, dont nous donnons l'observation plus loin. Chez eux, la maladie était en voie d'aggravation très nette. Consécutivement à l'injection de quatre ou cinq doses de quelques centimètres cubes, chacune, leur maladie semble fixée. Il reste à observer ces malades pendant un certain nombre d'années afin de voir s'ils présentent ou

non une nouvelle rechute. Jusqu'à ce jour, les améliorations enregistrées chez ces malades ont persisté.

Dans les deux cas que nous rapportons plus bas, il s'agissait de malades très gravement atteints : paraplégie spasmodique complète. En plus ils présentaient des troubles sphinctériens accusés : rétention ou incontinence presque complètes. Des doses très fortes de sérum ont été employées parce que nous ne connaissions pas, à cette époque, les doses utiles. Croyant au contraire, qu'une dose plus forte aurait une efficacité spécifique plus grande, nous avons injecté en toute confiance dix et vingt centimètres cubes à ces malades. Nous connaissions déjà le mode d'action de très fortes doses de sérum sur : 1° des individus normaux ; 2° des individus atteints de sclérose en plaques et ne présentant pas de troubles sphinctériens.

1° Individus normaux. — Ceux-ci ne réagissent aucunement à l'injection de petites doses. A des doses plus fortes, ils présentent des phénomènes généraux. Jamais ils ne présentent de troubles sphinctériens.

2° Individus atteints de sclérose en plaques et ne présentant pas de troubles sphinctériens. Ceux-ci supportent d'habitude des quantités considérables de sérum, sans présenter le moindre trouble de rétention ou d'incontinence vésicales.

3° Individus présentant des troubles sphinctériens accusés. Ces troubles peuvent être de l'ordre de la rétention ou de l'incontinence. On rencontre ainsi des malades qui vident incomplètement leur vessie, n'évacuant que deux cents ou trois cents grammes d'urine

par jour. D'autres fois, ils n'urinent que par regorgement. Ou, au contraire, ils urinent toutes les heures ; perdent leurs urines, étant forcés de garder continuellement l'urinal entre leurs jambes ; ou même, ils perdent leurs urines la nuit. Il s'agit là de troubles sphinctériens graves et qui *contre-indiquent absolument la thérapeutique hémolytique.*

Dans ces cas là, nous avons provoqué il y a trois ans des réactions focales intenses, en l'espèce une myélite aiguë ; voici les deux uniques observations relatives à ces cas.

OBSERVATION I

Madame M... Début de sclérose en plaques en 1926. Paraplégie spasmodique complète. La malade est incapable de soulever ses membres inférieurs du plan du lit. Troubles sphinctériens consistant en difficulté d'uriner ; la malade vide incomplètement sa vessie, n'évacuant que 500 grammes environ d'urines par jour.

Consécutivement à l'injection sous-cutanée de vingt centimètres cubes de sérum hémolytique, la malade présente dès le lendemain de l'injection les phénomènes suivants :

1° Phénomènes généraux intenses. Fatigue générale. Céphalées. Vomissements. Fièvre aux environs de 39°5.

2° Localement, un œdème qui se constitue en quelques jours et qui envahit toute la cuisse s'étendant bientôt à l'aine et à la jambe du côté où l'injection a été faite. Cet œdème envahit en quelques semaines le côté opposé.

Il ne s'est agi là, certainement pas, d'un phénomène d'ordre local ou sérique, mais d'ordre trophique. On rencontre fréquemment chez des malades atteints de sclérose en plaques de pareils troubles consistant en œdèmes aux parties déclives

et qui sont indépendants de toute lésion de néphrite chronique. Le régime ne modifie nullement ces œdèmes et les analyses de laboratoire ne montrent, en ces cas, aucune lésion de la cellule rénale.

3° Réaction focale ou myélitique très accusée. Elle consiste en la disparition complète de la spasticité, du clonus de la rotule et du double signe de Babinski. Quelques jours plus tard, apparition de troubles sensitifs objectifs : anesthésie en selle.

4° Troubles sphinctériens. Rétention complète qui est bientôt suivie d'incontinence complète et irréductible.

5° Troubles trophiques. Apparition au bout du vingtième jour d'une escarre sacrée. Concurremment à ce trouble, se constitue un syndrome thermique pyohémique : la température oscille tous les jours entre 40° le soir et 37° le matin. Le rythme de la température affecte souvent le type inverse, la température étant plus élevée le matin pour rétrocéder l'après-midi.

On pourrait interpréter ces phénomènes de myélite intense de deux façons : on pourrait admettre que la malade a présenté une poussée de myélite aiguë telles qu'elles ont été décrites au cours et surtout au décours de la sclérose en plaques.

On pourrait aussi admettre que l'injection d'une dose trop forte de sérum a provoqué cette myélite. Cette deuxième explication est la plus plausible. Le fait de cette myélite survenant consécutivement à l'injection d'une dose très forte de sérum ; notre connaissance des phénomènes myélitiques plus légers consécutifs à des injections de doses plus faibles nous permettent d'attribuer au sérum cette réaction de myélite aiguë. Nous en douterions encore si un deuxième cas survenu presque

en même temps, n'était venu apporter une confirmation absolue à notre hypothèse. Voici l'observation :

OBSERVATION II

Monsieur F... Fernand. Sclérose en plaques ayant débuté en 1924. Syndrome de paraplégie spasmodique. Abolition presque complète des mouvements volontaires. Hyperréflectivité. Double signe de Babinski. Syndrome cérébelleux très marqué. Troubles sphinctériens très accusés. Le malade émet à peine 200 grammes d'urines par jour.

Consécutivement à l'injection de cinq centimètres cubes de sérum, il présente les phénomènes suivants :

1° Phénomènes généraux pas très accusés. Fièvre ne dépassant pas 37°.

2° Phénomènes d'ordre focal. Disparition du double signe de Babinski. Diminution nette de la spasticité et de la contracture des membres inférieurs.

3° Troubles sphinctériens. Rétention vésicale complète. Le malade urine par regorgement et l'on est forcé de le sonder deux fois par jour.

4° Myélite aiguë. Celle-ci survient progressivement. Elle est caractérisée par l'abolition complète des réflexes aux membres inférieurs, leur très grande diminution aux membres supérieurs ; l'apparition de troubles sensitifs à distribution radiculaire dans la zone des muscles grands adducteurs, demi-membraneux, droit interne. (L 2 à S 1).

Ces troubles consistent en insensibilité complète au tact et à la piqûre, au chaud et au froid ; l'apparition de troubles trophiques consistant en une escarre sacrée.

Ces deux cas ont été les seuls que nous ayons observés. Nous avons, par la suite, posé comme contre-indication à la thérapeutique hémolytique, la présence de troubles sphinctériens graves ; d'autre part, en com-

mençant le traitement par des doses très petites de sérum, nous avons pu doser la thérapeutique de telle façon qu'elle devient aujourd'hui absolument inoffensive. L'importance des doses à injecter est conditionnée par les réactions vésicales que pourrait présenter le malade. Si celui-ci réagit trop violemment, nous n'hésitons pas à interrompre la thérapeutique.

Il n'en reste pas moins certain que ces deux cas cités plus haut éclairent d'une façon remarquable le mode d'action de ces sérums du point de vue clinique du moins.

Nous allons aborder maintenant très brièvement, l'étude de ces sérums.

2° *DU POINT DE VUE BIOLOGIQUE*

Nos études sur ce point sont encore très incomplètes.

Un fait s'imposait de prime abord, à notre attention. Le sérum hémolytique est actif à très petites doses. Un demi-centimètre cube suffit à provoquer les réactions focales dont nous avons parlé chez des sujets présentant des lésions avancées de sclérose. Chez les autres malade atteints de formes légères, un à deux centimètres cubes produisent les mêmes effets.

Tout au début de notre expérimentation, lorsqu'il nous a fallu interpréter ce phénomène, il nous a été difficile de démêler ce qui, dans la thérapeutique aveugle que nous employions, méritait d'être retenu. Voici très brièvement racontée, l'histoire du premier cas que nous avons traité.

OBSERVATION DE G... ROBERT

Il s'agissait d'un malade atteint depuis six mois de paraplégie spasmodique complète, rebelle à toutes les thérapeutiques tentées jusqu'alors. Ce malade présentait une abolition complète des mouvements volontaires. Nous injectons à ce malade vingt centimètres cubes de sérum hémolytique. Partant du principe de M. Pettit consistant en la préparation d'un sérum spécifique, nous avons pensé que nous pouvions injecter impunément vingt centimètres cubes à ce malade. Nous savions déjà qu'il fallait des doses bien plus considérables de sérum antipoliomyélitique, par exemple, pour obtenir un résultat quelconque dans la poliomyélite. Or, voici, ce que notre malade présente peu de jours après l'injection de cette quantité de sérum.

1° une réaction thermique très forte (40°) suivie d'une température oscillante entre 38°5 et 39° pendant une vingtaine de jours : véritable fièvre hémolityque.

3° un ictère hémolytique intense, les globules sanguins étant descendus à un million, accompagné de grosse rate et d'hémoglobinurie.

3° des phénomènes de choc tout à fait typiques, consistant en abaissement de la tension artérielle, rapidité du pouls, leucopénie, inversion de la formule leucocytaire.

Trois transfusions de sang avaient été nécessaires pour sauver ce malade que nous tenions pour perdu.

Or, voici qu'à la suite de ces transfusions qui, elles aussi, provoquèrent un choc intense (choc thermique, la température s'étant élevée à 41°3), le malade commence à remuer ses membres inférieurs.

Quinze jours plus tard, il sortait de l'hôpital. Actuellement, c'est-à-dire quatre années après le début de sa maladie, il est complètement guéri du point de vue organique et fonctionnel.

Il nous fallait considérer dans ce cas vraiment angoissant pour ceux qui l'avaient vécu, plusieurs facteurs responsables de cette guérison vraiment miraculeuse.

1° L'hypothèse d'une rémission spontanée de la maladie pouvait être facilement écartée, ces divers phénomènes ayant suivi de trop près l'injection de sérum.

2° S'agissait-il d'un choc protéinique banal ? Nous avions provoqué un double choc, d'abord sous l'influence du sérum ; ensuite, sous l'influence de transfusions répétées.

3° S'agissait-il d'un choc pyrétique quelconque ?

4° S'agissait-il d'une action élective du sérum de lapin ?

5° S'agissait-il d'une action spécifique de ce sérum ?

6° S'agissait-il d'une action hémolytique uniquement ?

Autant de questions qu'il nous fallait résoudre et à l'étude desquelles nous nous sommes patiemment attaqués pendant quatre ans. Nous avons procédé par exclusion :

1° En essayant divers autres chocs déjà connus, tels que par le nucléinate de soude, le vaccin antityphoïdique, le sérum antipoliomyélitique de Pettit, le propidon etc.

2° En employant le sérum de lapin normal non préparé.

3° En modifiant la préparation de ce sérum ; nous avons exclu le liquide céphalo-rachidien qui entrait

dans sa composition. Nous n'avons retenu après expérimentation que deux points : le côté hémolytique et le côté spécifique. D'ores et déjà, nous limitions d'une façon importante la quantité des hypothèses émettables.

Nous nous sommes attachés, dans une deuxième série d'expériences à apparenter les divers phénomènes consécutifs à l'injection de sérum, que nous observions, au choc colloïdal, peptonique ou anaphyllactique, dans lesquels on rencontre, du point de vue humoral, les divers constituants de la crise hémoclasique. Ce sont, pour Widal la leucopénie, l'inversion de la formule leucocytaire avec raréfaction des hématoblastes, l'hypotension artérielle, l'hypercoagulabilité du sang, l'abaissement de l'index réfractométrique, la rutilance du sang veineux. Nos investigations ont porté sur dix malades d'hôpital chez lesquels nous avons pû étudier ces divers phénomènes.

1° *Leucopénie.* — Chez deux malades, nous notons une leucopénie modérée. Chez trois malades, il y a de l'hyperleucocytose. Chez cinq malades, le nombre des leucocytes est normal.

2° *Inversion de la formule leucoytaire avec raréfaction des hématoblastes.* — Nous n'avons noté ce phénomène chez aucun de nos malades.

3° *Hypotension artérielle.* — Nous avons noté de l'hypotension chez trois de nos malades seulement.

De même, chez ces dix malades, nous n'avons pu tirer aucune conclusion de rapprochement de l'étude des trois autres constituants de la crise hémoclasique.

Nous ne désespérons pas toutefois d'arriver, grâce à des examens humoraux attentifs, à individualiser un substratum humoral caractéristique du « phénomène hémolytique ».

DEUXIÈME PARTIE

Résultats thérapeutiques obtenus par l'emploi du sérum hémolytique

Les résultats des recherches que nous avons faites pendant quatre ans sur cette question en collaboration avec M. Laignel-Lavastine, sont les suivants ;

Dans tous les cas traités, ces résultats sont les mêmes et complètement identiques. Notre expérimentation a surtout porté pendant ces premières années sur des cas anciens, c'est pourquoi nous croyons qu'il faut attendre encore cinq ans, afin de réunir un faisceau encore plus convaincant de preuves. Ces résultats n'en sont pas moins intéressants, surtout par le fait, nous le répétons, que pas un malade n'a réagi d'une façon permettant d'infirmer la règle générale que nous allons énoncer.

1° *CAS RECENTS DE SCLEROSE EN PLAQUES*

Nous obtenons la guérison complète du point de vue organique et fonctionnel. Cette guérison est obtenue avec des doses totales de dix à vingt centimètres cubes de sérum. Elles ne survient que six à huit mois après le début des injections.

2° *CAS PLUS ANCIENS DE SCLEROSE EN PLAQUES*

Nous obtenons une amélioration considérable, voisine de la guérison parfois, avec persistance des signes traduisant l'atteinte organique (signe de Babinski, hyperréflectivité, clonus, etc.), *et l'arrêt et la fixation de la maladie.*

3° *CAS TRES ANCIENS DE SCLEROSE EN PLAQUES*

Nous obtenons parfois de notables améliorations avec *fixation de la maladie.* Le plus souvent, nous n'obtenons *aucun résultat.*

Nous allons discuter point par point, chacune de ces éventualités et nous donnerons, au fur et à mesure, des exemples que nous prélèverons sur l'observation de malades. Nous serons très brefs, d'autant plus qu'il nous faudra tabler sur les seuls résultats dont nous pouvons juger avec un recul de deux ans au moins.

REMARQUE IMPORTANTE. — La question du recul nécessaire pour juger la question thérapeutique de la sclérose en plaques, est des plus importantes. Elle est étroitement liée à la question des rémissions spontanées de cette maladie. Nous avons étudié cette question avec l'esprit le plus critique et nous considérons aujourd'hui qu'une guérison complète tant du point de vue fonctionnel que du point de vue des signes physiques persistant depuis trois ans environ est l'indice de la guérison complète et définitive. Mais il arrive quelquefois que des malades présentent des rémissions de cinq ans,

voire même de dix ans et plus. Pour répondre à cette objection, nous avons fait une statistique sur plus de cinquante cas de sclérose en plaques.

Nous avons interrogé minutieusement ces malades et nous nous sommes efforcés de noter quel était le pourcentage des rémissions complètes que ces malades avaient présentées pendant le cour de leur maladie. Voici les résultats de cette statistique.

1° Chez les malades qui n'ont présenté, comme début de leur maladie, que des troubles sensitifs et peu ou presque pas de troubles de la motilité, soit des troubles passagers de la motilité, nous trouvons dans 10 % des cas seulement des rémissions complètes supérieures à cinq ans, dans 6 % des cas seulement, des rémissions complètes ayant duré dix ans, et dans 74 % des cas, des rémissions partielles et incomplètes.

2° Chez les malades qui ont présenté, comme début ou au cours de leur maladie, des troubles de la marche, dans 90 % des cas, la maladie n'a pas présenté de rémission complète supérieure à un an. Nous ne voulons pas parler ici des rémissions temporaires avec persistance de troubles qui sont la règle dans l'un et l'autre cas.

Conclusions. — Il ressort de ces recherches statistiques que *dans 90 % des cas de sclérose en plaques, à partir du moment où des troubles parétiques s'installent, la maladie ne présente pas de rémission complète ; elle présente au contraire des rémissions partielles équivalentes aux poussées évolutives bien connues, au cours desquelles le malade se sent mieux, mais pas complètement*

bien et le médecin peut constater des troubles légers tant du point de vue fonctionnel que du point de vue organique.

Le corollaire de cette règle est qu'une rémission complète de la maladie tant du point de vue fonctionnel que du point de vue organique, *persistant depuis deux ou trois ans,* est un indice suffisant pour conclure à la guérison du malade.

I. — *CAS RECENTS DE SCLEROSE EN PLAQUES*

Dans cette division, il faut considérer :

a) Les malades atteints depuis peu de temps de sclérose en plaques, cas traités tout à fait au début, dans les six premiers mois de la maladie. Il s'agit de cas qui s'améliorent spontanément soit sous l'influence d'une thérapeutique quelconque.

b) Les malades atteints depuis un peu plus longtemps (un à deux ans) chez lesquels la fréquence des poussées évolutives, des rémissions permet de supposer une maladie en évolution et des lésions non constituées. Tous les cas de sclérose en plaques n'évoluent pas avec la même rapidité : certains cas évoluent très rapidement en un an, voire même en six mois. La pierre de touche nous permettant d'apprécier le degré d'atteinte définitive ou non du névraxe est *l'existence ou non des poussées évolutives se traduisant par des rémissions importantes.*

c) Les malades atteints depuis beaucoup plus longtemps (cinq, voire même dix ans), mais présentant une forme fruste et apparemment fixée de sclérose en plaques. Ces malades aussi peuvent guérir complètement. Disons

tout de suite qu'il ne s'agit là que de cas exceptionnels. Nous n'en possédons qu'un seul à ce jour ; et encore, ne possédons-nous pas le recul nécessaire de deux ans que nous demandons avant de juger de si la guérison est définitive ou non. Aussi, ne citerons-nous pas cette observation.

Voici trois observations de cas récents de sclérose en plaques traités et guéris complètement du point de vue organique et fonctionnel. Ces observations ont paru en détail dans diverses publications ; les malades ont été présentés à diverses sociétés. Aussi, nous ne citerons ces exemples que très brièvement et pour mémoire seulement. Nous possédons encore une dizaine d'observations de cas récents de sclérose en plaques guéris *actuellement* tant du point de vue organique que fonctionnel. Nous ne les citerons pas pour la même raison que nous avons donnée plus haut.

OBSERVATION I

G.... Robert, atteint de sclérose en plaques à forme spastique très prononcée. Le début de la maladie remonte au mois de février 1927. Aucune rémission au cours de l'évolution de la maladie. A la suite d'une seule injection de 20 cc. de sérum hémolytique, le malade fait un choc assez important, accompagné d'hémolyse. Pendant plusieurs jours, il est incapable de remuer ses membres inférieurs. Puis l'amélioration apparaît. Au bout de quinze jours, il sort de l'hôpital sur ses jambes. Actuellement, c'est-à-dire près de trois ans après le début de sa maladie, il est complètement guéri. On constate, en effet, chez lui, la disparition complète de la spaticité des membres inférieurs, du clonus, du tremblement intentionnel, de la double extension

des orteils, etc., il remplit normalement ses fonctions de dessinateur à la Compagnie du P.-L.-M.

OBSERVATION II

B..... Denise, atteinte de sclérose en plaques, remontant au mois de février 1927. Spasticité nette des membres inférieurs avec clonus et signe de Babinski bilatéral, syndrome cérébelleux peu marqué prédominant à droite. Réflexes abdominaux abolis. Nystagmus dans les regards latéraux droit et gauche. A la suite de deux injections successives de 5 centimètres cubes de sérum, on note le lendemain, une accentuation de la lourdeur dans ses deux membres inférieurs, des phénomènes généraux avec température ne dépassant pas 39°. Trois jours plus tard, on peut constater objectivement, une diminution de la spasticité, la disparition du clonus, la disparition du nystagmus provoqué, la persistance de l'extension des orteils ; subjectivement, la diminution de la fatigabilité à la marche, la réapparition de la force musculaire. Actuellement, trois ans environ après le début de la maladie, la malade n'a pas fait de rechute. On note :

1° du point de vue fonctionnel, un retour à la normale ;

2° au point de vue des signes physiques, la disparition bilatérale du signe de Babinski. En somme, la guérison est définitive.

OBSERVATION III

M..... Léa. Cette jeune fille de 18 ans est envoyée dans le service, dans un état d'incoordination complète. Elle ne peut faire quelques pas sans être soutenue. La maladie remonte au mois de Septembre 1928. Elle présente, en outre, un double signe de Babinski, du nystagmus provoqué, etc.. Une double injection de 3 centimètres cubes de sérum fait disparaître complètement ces troubles. Actuellement, cette jeune fille est totalement guérie du point de vue fonctionnel et organique.

2° *CAS PLUS ANCIENS DE SCLEROSE EN PLAQUES*

Dans cette division, il faut considérer :

1° Les cas datant de deux ou trois ans relativement fixés, ne présentant plus au cours de leur évolution de rémissions importantes.

2° Les cas plus anciens encore (datant de plus de cinq ans) à symptomatologie fruste.

Dans l'un et l'autre cas, des dégâts se sont apparemment constitués dans la moëlle. Les lésions semblent être limitées, pourtant, elles existent. D'autre part, l'extension de la maladie est très lente. Qu'est-ce qui nous permet de faire ces suppositions ? L'examen clinique uniquement. En effet, l'absence de rémissions semble indiquer l'existence de lésions relativement fixées. La progression très lente de la maladie indique l'extension lente de celles-ci.

Dans les deux cas, nous obtenons des améliorations très importantes avec arrêt d'évolution de la maladie. Ici encore, pouvons-nous affirmer que cet arrêt dans la progression de la maladie sera définitif ? Nous ne tenons compte dans notre statistique que des arrêts ou fixations de la maladie constatés depuis deux ou trois ans.

De plus, 1° *dans tous les cas soumis à notre thérapeutique, les résultats sont identiques, ceci est un point de toute première importance.*

2° *Dans la presque totalité des cas envisagés, il s'agissait de malades en voie d'aggravation manifeste.* Ceci encore est un point très important, car il est un fait

connu que, dans certains cas, la sclérose en plaques peut présenter des arrêts dans son évolution presque indéfinis.

Voici dix observations de malades entrant dans l'ordre de faits cités plus haut.

OBSERVATION I

Monsieur D..... Antoine, 51 ans. Sclérose en plaques ayant débuté en 1921 par la diplopie et des douleurs dans la mâchoire inférieure gauche, suivis bientôt de phénomènes d'incoordination motrice affectant surtout les membres supérieur et inférieur gauches. En 1923-1924, mêmes phénomèmes.

En 1925-1926-1927. Pas d'amélioration notable. Au contraire, au dire du malade, ses troubles se sont accentués.

Examiné le 18 octobre 1927, il présente les phénomènes suivants :

1° du point de vue fonctionnel, la démarche est spastique et ébrieuse. Le malade est incapable de faire plus de cinq pas tout seul, car il est aussiôt entraîné vers la gauche. Il ne peut se servir de sa main gauche ;

2° du point de vue organique, l'atteinte cérébelleuse et pyramidale est confirmée par l'existence des différents signes connus.

Consécutivement à l'injection de 5 cc. de sérum hémolytique par voie sous-cutanée, nous pouvons constater les phénomènes suivants :

1° du point de vue fonctionnel, le malade marche d'une façon beaucoup plus aisée et nullement cérébelleuse. Cependant, la fatigabilité persiste après une marche assez longue. Il peut se servir beaucoup mieux de sa main gauche ;

2° du point de vue organique ; diminution très nette de la vivacité des réflexes ; persistance de la double extension des orteils.

Cet état persiste sans aucune modification vers le mieux ou vers le pire, deux années après le traitement.

OBSERVATION II

Madame G..... Alice, âgée de 45 ans(examinée en 1926, présente une démarche spastique ; au point de vue organique, des réflexes surtout vifs à droite et l'extension nette du gros orteil à droite, une ébauche d'extension à gauche. Examinée au début de 1928, elle présente :

1° du point de vue fonctionnel : Impossibilité de se tenir debout seule les yeux fermés ; elle vacille et tombe ; la démarche est possible, mais difficilement et lorsqu'elle est soutenue par deux personnes ;

2° du point de vue organique : hyperréflectivité ; clonus aux deux pieds ; double signe de Babinski. Cutanés abdominaux abolis, nystagmus dans le regard latéral droit.

Aucune rémission depuis l'année 1926. *Au contraire tendance nette vers l'aggravation.*

Consécutivement à l'injection de 10 centimètres cubes de sérum, la malade présente l'amélioration suivante :

1° du point de vue fonctionnel :

Elle marche seule, sort et s'assied dans le jardin ; peut se tenir debout sur un pied ; résiste à la poussée ; supporte même la fatigue. Démarche encore vacillante ; elle fauche à droite et ne coordonne pas bien ses mouvements ;

2° du point de vue organique :

Persistance des signes décrits plus haut.

Cet état persiste sans aucune modification vers le mieux ou vers le pire, deux années après le traitement.

OBSERVATION III

Madame D..... Eugénie, quarante et un ans fermière. En 1924, le membre inférieur droit est pris d'engourdissements et de fourmillements. Bientôt, des troubles de la motilité s'installent et la malade se fatigue après une marche un peu longue. *Ces troubles ont suivi une marche progressive sans*

rémission aucune ; ils se sont au contraire aggravés, puisque, au moment où nous l'examinons en 1929, elle présente :

1° du point de vue fonctionnel, une démarche très spasmodique, à petits pas. Elle ne peut marcher qu'à condition qu'on l'assiste et même avec une canne, la démarche est impossible ;

2° du point de vue organique, les signes de sclérose médullaire sont nettement positifs.

Consécutivement à trois injections de petites doses de sérum hémolytique, *nous constatons l'amélioration suivante persistant une année après le traitement :*

La malade peut parcourir d'assez longues distances toute seule et sans se fatiguer. Elle a pu reprendre ses occupations à la ferme qu'elle dirige, elle est sur pied du matin jusqu'au soir. Un certain manque d'assurance dans la démarche persiste toutefois. Du point de vue des signes physiques, persistance du double signe de Babinski. *Par conséquent, chez cette malade, la maladie semble fixée à ce jour.*

OBSERVATION IV

Madame B.... Sclérose en plaques datant de quinze ans. *Evolution progressive vers l'aggravation.* Au moment où nous tentons chez elle, la sérothérapie hémolytique, elle présente une abolition presque complète des mouvements volontaires. Elle arrive à grands efforts à se traîner d'une chambre à l'autre de sa maison, soutenue par une personne. Nous essayons chez elle, ce traitement parce que son médecin le réclame d'un point de vue psychique uniquement. On sent toutefois, que cette malade passera du jour au lendemain à la paraplégie complète avec immobilisation dans son lit ou sur chaise. Notre surprise est grande de constater une légère amélioration permettant à cette malade de descendre et monter même un escalier.

Cette légère amélioration persiste trois années après le début du traitement.

OBSERVATION V

Monsieur B....., cultivateur. Sa maladie remonte à l'année 1924. Au moment où nous avons entrepris de le soigner, il pouvait à peine arriver à se mouvoir en s'aidant péniblement de deux cannes.

Aucune rémission accentuée depuis le début de son affection qui, au contraire, avait une marche nette vers l'aggravation.

Consécutivement au traitement sérique, il a pu abandonner ses béquilles. La marche est beaucoup moins spasmodique et il se fatigue beaucoup moins vite.

Cet état persiste à ce jour, c'est-à-dire une année après le traitement.

OBSERVATION VI

Monsieur S..... Alphonse. Maladie remontant au mois d'août 1927. caractérisée par des troubles de la démarche et de la fatigabilité.

Evolution progressive vers l'aggravation et sans rémission.

Au moment où nous entreprenons de le soigner il présente :

1°) du point de vue fonctionnel : une démarche spastique et cérébelleuse. Il ne peut faire plus de quelques pas sans être entraîné vers la droite ;

2°) du point de vue organique : réflexes vifs ; double signe de Babinski.

Nous notons, consécutivement à l'injection de deux ou trois doses de 3cc de sérum hémolytique, que la marche s'est améliorée considérablement tout en restant légèrement ébrieuse. Il arrive à marcher seul mais en écartant moyennement sa base de sustentation. Les réflexes sont devenus normaux et la double extension des orteils a fait place à la flexion. Il se fatigue beaucoup moins, mais il est évident qu'il n'est pas complètement guéri. C'est le seul cas où nous

ayons noté la disparition de la double extension des orteils avec un état fonctionnel encore déficient. Quoi qu'il en soit, *l'amélioration obtenue persiste deux années après le début du traitement sans évoluer vers l'aggravation.*

OBSERVATION VII

Monsieur L..... Eugène. Début de la maladie en 1927 par des troubles de la marche et de l'équilibre. *La marche de la maladie s'est poursuivie depuis, sans rémissions avec une tendance nette à l'aggravation,* puisque nous pouvons constater :

1°) du point de vue fonctionnel : une démarche très instable. Le malade est forcé de s'agripper aux barreaux des lits lorsqu'il marche pour ne pas tomber. Il ne peut faire plus de cinq pas tout seul ;

2°) signes organiques au complet.

Consécutivement au traitement par sérothérapie hémolytique, nous pouvons constater :

1°) une démarche beaucoup plus stable, le malade ayant pu parcourir plusieurs fois la salle d'hôpital, sans se tenir. Il peut sortir et faire de longues promenades dehors tout seul. La fatigabilité est moindre. Alors qu'il se fatiguait au bout d'un quart d'heure de marche, il peut actuellement accomplir des promenades de plus d'une heure.

2°) Persistance des signes organiques.

Cet état persiste inchangé une année après le début du traitement.

OBSERVATION VIII

Madame C..... Georgette, 24 ans. Début de la maladie en 1926. Troubles de la marche et de l'équilibre. Fatigabilité après un quart d'heure de marche.

Cet état a évolué en s'aggravant et n'a pas présenté de rémissions.

Lorsque nous examinons cette jeune malade, nous pouvons constater :

1° Du point de vue fonctionnel : impossibilité de marcher seule ou avec une canne sans être soutenue.

2° Du point de vue organique, les signes sont au complet. Consécutivement au traitement hémolytique, la malade peut actuellement se diriger toute seule dans la rue en s'aidant d'une canne, la fatigabilité est nettement moindre. Les signes organiques persistent. *Cette amélioration persiste huit mois après le début du traitement.*

OBSERVATION IX

Madame G..... L'observation de cette malade consignée dans le *Paris-Médical* du 12 mai 1928, montrait à cette époque une amélioration dans son état consistant en des progrès dans la démarche et la diminution des troubles de l'équilibre. *Ces progrès persistent à ce jour*, c'est-à-dire trois années environ après le début du traitement. *La malade n'a pas fait de rechute.*

OBSERVATION X

Madame B..... Maladie évoluant depuis plus de quinze ans. Troubles de la démarche qui est spastique et de l'équilibre. Signes organiques au complet. *Chez cette malade, l'état était stationnaire.* Nous obtenons, à la suite du traitement sérothérapique une certaine amélioration fonctionnelle, qui persiste à ce jour, *deux années après le début du traitement.*

OBSERVATION XI

Mademoiselle S....., âgée de 28 ans. Début de la maladie en 1925, par des troubles de la démarche et de la fatigabilité. *Evolution progressive sans rémissions nettes. Ten-*

dance à l'aggravation. Examinée au début de 1929, elle présente :

1° Du point de vue fonctionnel, des troubles de la marche qui est spastique et cérébelleuse ; elle ne peut avancer seule, ni faire plus de cinq pas sans tomber.

2° Les signes organiques sont au complet.

Consécutivement au traitement sérothérapique nous pouvons constater :

1° Du point de vue fonctionnel, une amélioration évidente des troubles de la marche précédemment enregistrés. La malade peut marcher seule, mais en boitillant.

2° Persistance des signes organiques.

Cette amélioration persiste à ce jour. Aucune aggravation n'est survenue dans l'état de la malade.

3° *CAS TRES ANCIENS DE SCLEROSE EN PLAQUES*

Dans cette division, il faut considérer :

1° Les cas réellement très anciens quant à la date d'apparition des premiers signes de la maladie. Cas datant depuis plus de dix ans.

2° Les formes avancées de la maladie. Elles peuvent se présenter chez des malades dont le début des troubles remonte à beaucoup moins longtemps, cinq ans, voire même, dans certains cas, deux ans.

Nous avons constaté que les deux formes qui sont les plus rebelles à notre thérapeutique sont les suivantes :

a) Formes dans lesquelles les mouvements volontaires sont complètement abolis ;

b) Formes à troubles cérébelleux très accentués. Dans ces formes, le syndrome d'incoordination domine avec persistance de la motilité volontaire. Nous avons remarqué, chez deux malades, qu'un syndrome cérébelleux

intense était survenu dans la cinquième année environ de la maladie et avait aggravé des troubles parétiques légers qui caractérisaient la maladie jusqu'alors. Ces cas ont été absolument rebelles à notre thérapeutique. Chez ces malades, le syndrome cérébelleux était tel que, même au repos, tout leur corps était animé d'oscillations de haut en bas. L'incoordination de leurs membres inférieurs était telle que, dans l'épreuve du talon au genou, le talon venait frapper à trente centimètres de l'endroit visé.

Il ne faut pas tenir compte, pour porter un pronostic, de l'abolition complète de la motilité volontaire survenant sous forme de myélite aiguë, au début d'une sclérose en plaques. Ces formes sont justiciables du traitement et les mouvements reviennent avec une rapidité déconcertante, comme nous avons pu le constater tout dernièrement chez une malade traitée dans le service de M. Brouardel à l'hôpital Necker. Nous ne portons un mauvais pronostic que lorsque l'abolition des mouvements volontaires est définitive après une période de un à deux ans ou bien, lorsqu'elle est l'aboutissant d'une marche lente et progressive sans rémissions ni évolutions temporaires vers le mieux.

CONCLUSIONS

Il ressort des recherches thérapeutiques que nous avons faites en collaboration avec M. Laignel-Lavastine, les faits suivants :

1° Le sérum hémolytique de lapin préparé avec les globules sanguins de malades atteints de sclérose en plaques est doué de propriétés spéciales se résumant en une action focale élective sur les lésions en évolution de la sclérose en plaques.

2° Le mode d'action de ce sérum paraît, à ce jour, se différencier de toute action de choc pyrétique ou protéinique.

3° Les résultats obtenus avec ce sérum dans le traitement de la sclérose en plaques sont les suivants :

a) Cas récents de sclérose en plaques : sur trois cas traités, guérison du point de vue organique et fonctionnel durable à ce jour, c'est-à-dire trois et deux ans après le traitement.

b) Cas anciens et évolutifs de sclérose en plaques : sur vingt cas traités, amélioration notable durable à ce jour, c'est-à-dire quatre, trois et deux ans après le traitement.

c) Cas très anciens et non évolutifs ou fixés : aucune amélioration n'a été obtenue.

S'agit-il du traitement vraiment spécifique de la sclérose en plaques ?

Si nous connaissions mieux l'étiologie de la maladie, nous serions capables de nous prononcer. Pour le moment, nous nous contentons d'enregistrer les résultats encourageants obtenus par cette méthode, et nous croyons que seuls, une plus grande expérimentation et le recul des années nous permettront de juger définitivement de l'efficacité ou non de cette nouvelle thérapeutique.

Vu : *Le Doyen*,
ROGER.

Vu : *Le Président de la Thèse*,
Marcel LABBE.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY